

平成 30 年 6 月 20 日現在

機関番号：24402

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2017

課題番号：24590894

研究課題名(和文) 高齢認知症患者における高齢者タウオパチーの臨床的分離同定に関する研究

研究課題名(英文) Study on clinical isolation and identification of elderly tauopathies in elderly dementia patients

研究代表者

嶋田 裕之 (SHIMADA, Hiroyuki)

大阪市立大学・大学院医学研究科・特任教授

研究者番号：90254391

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：脳内の老人斑を画像化する手法としてアミロイドイメージングが開発されたが、我々は臨床的にアルツハイマー病(AD)と診断した患者の中に、PIB-PETが陰性で脳内にアミロイドの蓄積が証明されない患者が存在することを見いだした。我々はこれらの患者群をPIB陰性認知症(PND)と名付けた。本研究では臨床的にADと診断された80歳以上の高齢者でアミロイドイメージングが陰性であったPND患者を対象者として抽出し、その臨床像を80才以上のADと比較検討した。その結果AD群では女性が圧倒的に多かった(1:4)が、陰性群では差を認めず(1:0.9)、80才以上の男性認知症患者では非ADを考えるべきと思われた。

研究成果の概要(英文)：Amyloid imaging was developed as a method to visualize senile plaques in the brain, but we found that among patients diagnosed as clinically Alzheimer's disease, patients with negative PIB-PET and no evidence of accumulation of amyloid in the brain was found to exist. We named these patient groups as PIB-negative dementia (PND), and its background pathology includes elderly tauopathies (argyrophilic grain dementia and neurofibrillary dementia) and frontotemporal dementia. In this study, PND patients who were clinically diagnosed with Alzheimer type dementia and elderly people over 80 years old who had negative amyloid imaging were extracted as subjects, and their clinical images were compared with patients with Alzheimer's disease dementia of 80 years or older (AD). As a result, neuropsychological examination showed a low value in the AD group, but no significant difference was observed in MRI and FDG-PET. There is significant differences in the CSF biomarker.

研究分野：Neurology

キーワード：アミロイドPET アルツハイマー病 高齢者タウオパチー アミロイド陰性認知症

1. 研究開始当初の背景

2000年に実用化したPIBを用いたアミロイドイメージングは、その後全世界的に施行されるようになってきた。我々の施設では2006年以後、我が国における先駆的な施設として述べ200例ほど施行してきた。この成果から臨床的には除外診断でアルツハイマー病と診断した患者の中に、PIB-PETが陰性でアミロイドの蓄積が証明されない患者が存在するのを見だし、我々はこれらの患者群をPIB陰性認知症と名付け、その髄液バイオマーカーの結果からアルツハイマー型認知症とは異なる背景病理をもつ患者群である可能性を指摘した(1)。そして本研究の代表者である嶋田が2008年から2011年まで基盤研究(c)「アミロイドPETにおけるアミロイド陰性認知症患者の臨床的特徴に関する研究」の代表研究者として、その患者群の臨床的特徴に関する研究を行った。その結果PIB陰性認知症患者の背景病理として、それらの患者中に高齢者タウオパチー、その中でも特に嗜銀顆粒性認知症と神経原線維変化型認知症が存在すると考えられた。この時点でアルツハイマー型認知症は53例で、両者の合計の約1割が高齢者タウオパチーであった。村山、齊藤等は高齢者の連続剖検例に関する研究から、単独病理で嗜銀顆粒性認知症と神経原線維変化型認知症はアルツハイマー型認知症の約1/3存在すると報告しており(2)、我々のPIB陰性認知症の中にはもっとも多くの高齢者タウオパチーが存在すると思われた。この高齢者タウオパチーは文字通り高齢になるほどその頻度が高くなることが知られ、特に神経原線維変化型認知症はその傾向が顕著である。我々は認知症を訴えて外来受診する患者のなかでアミロイドPETを行いPIBが陰性であった症例を抽出し、その中から高齢者タウオパチーを抽出する研究を行ったが、該当数が少なく十分な症例が得られなかった。

1: Shimada, H. et al., Pittsburgh Compound B-Negative Dementia--A Possibility of Misdiagnosis of Patients With Non-Alzheimer Disease-Type Dementia as Having AD. J Geriatr Psychiatry Neurol, 2011. 24(3): p. 123-6

2: 齊藤祐子ら、老年精神医学雑誌 Vol 22, 36-44, 2011

2. 研究の目的

先行研究では、PiB陰性認知症はアルツハイマー病が疑われる67例中14例で認められた。そしてその内の4例が嗜銀顆粒性認知症、1例が神経原線維変化型認知症疑いと診断された。これらの疾患は高齢になるほど頻度が増加することから、本研究では対象高齢者を特に後期高齢者に絞り、80歳以上のアルツハイマー型認知症疑い例においてアミロイドイメージングを行い、高齢認知症患者におけるアミロイドPET陰性症例の割合、その臨床的特徴などについて調べた。

3. 研究の方法

(1)アルツハイマー病患者の抽出

外来を受診した80歳以上の高齢認知症患者の中から血管障害性、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症やその他の神経疾患に伴う認知症を臨床的に除外した後、入院にてPIB-PETをおこないアミロイドの蓄積の有無について判定を行った。また詳細な神経心理検査を行うと共に症例の臨床的特徴の把握を行った。また同意を得られた患者には腰椎穿刺を行い髄液を採取、バイオマーカーを測定した。画像検査としてはFDG-PET、頭部MRIを行った。それらの結果より、臨床診断として嗜銀顆粒性認知症と神経原線維変化型認知症に該当するものを抽出し、その頻度、臨床的特徴を検討した。またそれらに該当しない患者らの特徴に関しても検討し、その背景病理に関しても検討した。

(2)PET

PIB の合成は Wilson らの論文に従い合成した。この薬剤の安全性、信頼性はすでに確立しており、人体投与に問題はないと考えられている。また撮影に関しては PET 検査室にて、¹¹C にて標識された PIB を静注、1 時間半の画像収集を行った。

(3)髄液バイオマーカーとアポ E 遺伝子多型

髄液バイオマーカーとしては A β 1-40、1-42、リン酸化タウ蛋白の測定を行い、血液（白血球）から得られた遺伝子ではアポ E 遺伝子多型を決定した。これらの測定は A に関しては Wako 社、Tau に関しては Innogenetics 社のキットを使い、アポ E 遺伝子多型は患者白血球から DNA を抽出し PCR 法にて解析した。

(4)神経心理検査

心理検査は MMSE、HDS-R、リバーミード行動記憶検査、ADAS-J cog を行った。

(5)頭部 MRI

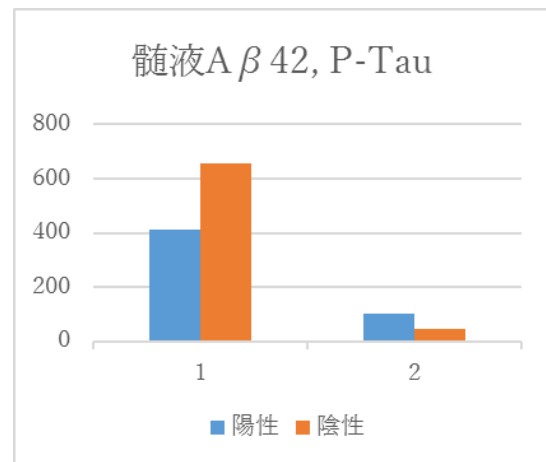
通常の T1,T2,FLAIR 水平断画像の他、PIB-PET 解析用と VSRAD 用プロトコルでの撮像を行った。

4. 研究成果

全期間を通じてアルツハイマー病と診断された患者のうち 80 才以上の高齢者は 40 例認められた。そのうちアミロイド PET が陽性でアルツハイマー病と考えられた症例は 21 例であり、陰性例は 19 例であった。陽性群の平均年齢は 83.0 ± 2.8 才 (mean \pm SD)、陰性群は 82.7 ± 2.0 才で有意差はなかったが、男女比は陽性群で 1 : 4 と圧倒的に女性が多かったのに対し、陰性群では 1 : 0.9 と差がなかった。認知機能検査では、MMSE は陽性群で 20.8 ± 3.9 、陰性群は

21.1 ± 4.4 、HDS-R は陽性群で 19.3 ± 4.4 、陰性群は 18.4 ± 4.2 でそれぞれ有意差はなかった。ADAS-J cog は陽性群で 13.2 ± 4.6 に対し陰性群は 16.3 ± 4.4 で高値を示す傾向にあったが有意差はなかった。

髄液のバイオマーカーに関しては、A β 42 が陽性群で 410.3 ± 191.8 pg/ml、陰性群は 657.0 ± 195.7 pg/ml と陰性群で有意に高値を示した ($P < 0.05$)。髄液 Tau、P-Tau はそれぞれ陽性群で 526.7 ± 287.7 、 103.7 ± 60.9 pg/ml、陰性群で 201.3 ± 46.9 、 45.6 ± 15.1 で有意に陽性群で高値を示した ($P < 0.05$)。



これは以前の我々の考察から、陰性群は非アルツハイマー型のため、予想通りの結果であった。そのため陽性群陰性群は明らかに背景病理が異なるが、心理検査では全く差は認められないため、心理のデータからは鑑別できないことが、改めて示された。しかし特記すべきは男女比で、陽性群では女性が男性の 4 倍も存在するのに対し、陰性群では同数であり、80 才以上の男性は非アルツハイマー型をまず一番に疑うべきと考えられた。

これら陰性 19 例を臨床的特徴、MRI 画像、髄液検査結果から全症例に共通する特徴が存在するかどうか検討したが、認められなかった。背景病理が異なることを考慮すると、むしろ当然と考えられた。

ではそれらを用いて背景病理の異なる症例毎に分類できないか検討を行ってみた。臨床的特徴を検討してみたが、怒りっぽい、我が道を行く的な行動をとる、妄想がある、等の性格変化や精神症状を示した患者は3人であり、予想より少なかった。それ以外は記憶障害を主とする患者でADと区別できない患者であった。

次にMRI画像での分類を試みた。MRIの特徴としては海馬に萎縮をみとめ左右差のない患者、海馬に萎縮を認め左右差がある患者、萎縮を認めない患者に分けられ、7人、6人、6人であった。そのため65%の患者で海馬萎縮が認められており、ADとの鑑別は非常に難しいと考えられた。さらにMRI上は左右差を認めない7例のうち3例でFDG-PETにて側頭葉内側に左右差が認められており、MRIかFDG-PETがどちらかで左右差が認められた症例は9例であり、約50%、半分の症例において左右差が認められている。これらの症例は嗜銀顆粒性認知症の可能性が最も疑われた。

また経過で比較すると、7例で進行がゆっくりで、そのうち4例で7-9年の経過が認められ、その割に症状の進行を認めなかった。そしてこれらの症例のうち5例は海馬萎縮が認められており、嗜銀顆粒性認知症は経過が遅いことを証明していると考えられた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計9件)

1, Takami Miki, Hiroyuki Shimada, Jae-Seung Kim, Yasuji Yamamoto, Masakazu Sugino, Hisatomo Kowa, Kerstin Heurling, Michelle Zanette, Paul F. Sherwin, Michio Senda Brain uptake and safety of Flutemetamol F 18 injection in Japanese subjects with probable Alzheimer's disease, subjects with amnesic mild cognitive impairment and healthy volunteers. *Annals of Nuclear Medicine* DOI 10.1007/s12149-017-1154-7 2017 査読有

2, Megumi Inoue, M.D., Hajime Baba, M.D., Ph.D., Keiichi Yamamoto, M.D., Ph.D., Hiroyuki Shimada, M.D., Ph.D., Yoshihiro Yamakawa, M.D., Toshihito Suzuki, M.D., Ph.D., Takami Miki, M.D., Ph.D., Heii Arai, M.D., Ph.D. Serum Levels of Albumin-β-Amyloid Complex in Patients with Depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 24:764-772) 2016 査読有

3, K. Furukawa, N. Tomita, D. Uematsu, K. Okahara, H. Shimada, M. Ikeda, T. Matsui, K. Kozaki, M. Fujii, T. Ogawa, H. Umegaki, K. Urakami, H. Nomura, N. Kobayashi, A. Nakanishi, Y. Washimi, Y. Yonezawa, S. Takahashi, M. Kubota, . Wakutani, D. Ito, T. Sasaki, E. Matsubara, K. Une, A. Ishiki, Y. Yahagi, M. Shoji, H. Sato, Y. Terayama M. Kuzuya, N. Araki, M. Kodama, T. Yamaguchi, H. Arai. Randomized double-blind placebo - controlled multicenter trial of Yokukansan for neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int.* doi: 10.1111/ggi.12696 2015, 査読有

4. K. Yamamoto, Koh H. H. Shimada, J. Takeuchi, Y. Yamakawa, M. Kawamura, T. Miki. Cerebral infarction in the left hemisphere compared with the right hemisphere increases the risk of aspiration pneumonia. *Osaka City Med J* 60 (2) 81 - 86 2014 査読有

5, K. Yamamoto, H. Shimada, H. Koh, S. Ataka, T. Miki. Serum Levels of Albumin-β-Amyloid Beta Complexes are Decreased in Alzheimer's Disease. *Geriatrics gerontology International* 14 (3) 716 - 723 2013 査読有

6, Tamura A, Sonoo M, Hoshino S, Iwanami T, Shimada H, Miki T, Shimizu T. Stimulus duration and pain in nerve conduction studies. *Muscle and Nerve* 47 (1) 12-6 2013 査読有

7, J. Takeuchi, H. Shimada, S. Ataka, J. Kawabebe, H. Mori, K. Mizuno, Y. Wadae, S. Shiomi, Y. Watanabe, T. Miki. Clinical Features of Pittsburgh Compound-B- Negative Dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 34 : 112 - 120 2012 査読有

8, Honjo Y, Ito H, Horibe T, Shimada H, Nakanishi A, Mori H, Takahashi R, Kawakami K. Derlin-1-immunopositive inclusions in patients with Alzheimer's disease. *Neuroreport* 11;23(10):611-615. 2012 査読有

9, H.Shimada, S.Ataka, T. Tomiyama, H. Takechi, H.Mori, T.Miki.
Clinical Course of Patients with Familial Early-Onset Alzheimer's Disease Potentially Lacking Senile Plaques Bearing the E693Delta Mutation in Amyloid Precursor Protein. Dement Geriatr Cogn Disord 32: 45 -54 2011
査読有

〔学会発表〕(計 8 件)

1. Keiichi Yamamoto, Hiroyuki Shimada, Hideo Koh, Suzuka Ataka, Takami Miki, Serum Levels of Albumin-Amyloid Beta Complexes are Decreased in Alzheimer's Disease Alzheimer's Association International Conference 2013
アメリカ、ボストン

2. Jun Takeuchi Hiroyuki Shimada Suzuka Ataka Joji Kawabe Hiroshi Mori Kei Mizuno Yasuhiro Wada Susumu Shiomi Yasuyoshi Watanabe, Takami Miki Clinical features of Pittsburgh Compound-B-negative dementia. Alzheimer's Association International Conference 2012
カナダ、バンクーバー

3. Suzuka Ataka Hiroyuki Shimada, Akitoshi Takeda, Masaaki Yasui, Tsuyoshi Tsutada, Joji Kawabe, Susumu Shiomi, Takami Miki Yasuhiro Wada, Syusaku Tazawa, Kazuhiro Takahashi, Yasuyoshi Watanabe 11C- PiB PET imaging in frontotemporal lobar degeneration. The 8th International Conference on Frontotemporal Dementias 2012
UK, マンチェスター

4. 嶋田裕之 アルツハイマー病におけるアミロイドイメージング 第 10 回喫煙科学財団シンポジウム (治療に役立つ脳のイメージング) 2012 東京

5. 嶋田裕之 認知症の画像・バイオマーカー 第 3 回日本血管障害性認知障害研究会 シンポジウム 2012 東京

6. 嶋田裕之 アルツハイマー病の早期診断・治療のためのガイドラインにむけて 画像 (MRI、PiB-PET) 第 31 回日本認知症学会学術集会 シンポジウム 2012 つくば

7. 嶋田裕之 高齢者タウオパチーにおけるタウイメージング 第 56 回日本神経学会総会 シンポジウム 2012 新潟

8. 嶋田裕之 高齢者タウオパチーの臨床-嗜銀顆粒性認知症と神経原線維変化型認知症 第 48 回日本老年医学会 シンポジウム 2011 東京

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
出願年月日 :
国内外の別 :

取得状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
取得年月日 :
国内外の別 :

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織
(1) 研究代表者 : 嶋田 裕之 (SHIMADA, Hiroyuki)
大阪市立大学・大学院医学研究科・特任教授
研究者番号 : 90254391

(2) 研究分担者 : 安宅 鈴香 (ATAKA, Suzuka)
大阪市立大学・大学院医学研究科・医員
研究者番号 : 40549755

(3) 研究分担者 : 渡辺 恭良 (WATANABE, Yasuyoshi)
大阪市立大学・大学院医学研究科・特任教授
研究者番号 : 40144399

(4) 研究分担者 : 三木 隆己 (MIKI, Takami)
大阪市立大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号 : 90174002